



원저

Lab Med Online

Vol. 6, No. 2: 70-78, April 2016

<http://dx.doi.org/10.3343/lmo.2016.6.2.70>임상화학 

# 한국 소아청소년의 비타민 D 부족과 결핍 유병률: 성별, 연령, 계절 및 지역에 따른 분석

## Prevalence of Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Korean Children and Adolescents and Associated Factors

이안나<sup>1</sup> · 김세휘<sup>2</sup> · 남정모<sup>3</sup> · 김영진<sup>1</sup> · 주수호<sup>1</sup> · 이경률<sup>1</sup>Anna Lee, M.D.<sup>1</sup>, Se Hwi Kim, M.S.<sup>2</sup>, Chung Mo Nam, Ph.D.<sup>3</sup>, Young-Jin Kim, M.D.<sup>1</sup>, Soo-Ho Joo, M.D.<sup>1</sup>, Kyoung-Ryul Lee, M.D.<sup>1</sup>서울의과학연구소<sup>1</sup>, 연세대학교 대학원 의학전산통계학 협동과정<sup>2</sup>, 연세대학교 의과대학 예방의학교실<sup>3</sup>Seoul Medical Science Institute<sup>1</sup>, Yongin; Department of Biostatistics and Computing<sup>2</sup>, The Graduate School of Yonsei University, Seoul;Department of Preventive Medicine<sup>3</sup>, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** The objective of this study was to assess the serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) status and evaluate the associated factors in a Korean pediatric population aged 0-18 yr.

**Methods:** Serum 25OHD levels were retrospectively analyzed in 13,236 Korean children and adolescents. 25OHD tests by chemiluminescent immunoassay were requested from 332 medical institutions nationwide in Korea between January 2014 and December 2014. Prevalence of vitamin D deficiency (VDD) and insufficiency (VDI) and the associated factors were analyzed. VDD and VDI were defined as serum 25OHD levels of <20.0 ng/mL and 20.0-29.9 ng/mL, respectively.

**Results:** The 25OHD levels negatively correlated with age ( $r=-0.4033, P<0.001$ ). Overall, 79.8% boys and 83.8% girls had hypovitaminosis D (VDI or VDD). The Odds ratios (ORs) of being in the VDD/VDI category as against the reference category of VDS (vitamin D sufficiency) were as follows: increase in age by 1 yr (OR=1.42/1.25, all  $P<0.001$ ); girls (OR=1.32/1.16,  $P<0.001/P=0.004$ ) compared to boys, spring (OR=1.61/1.80), fall (OR=1.31/1.28), and winter (OR=1.44/2.03, all  $P<0.001$ ) compared to summer season; living in urban areas (OR=1.23,  $P<0.001$ ) compared to rural areas.

**Conclusions:** VDD and VDI are highly prevalent in children and adolescents in Korea. Serum 25OHD levels decreased significantly according to increasing age. Winter and spring seasons, increasing age, female sex, and living in urban areas are the factors associated with a high risk of VDD or VDI.

**Key Words:** 25-hydroxyvitamin D, Vitamin D deficiency, Vitamin D insufficiency, Hypovitaminosis D, Children, Adolescents

## 서론

1970년대 후반까지도, 비타민 D는 칼슘과 인 대사에 주로 관여하여 뼈 발육과 성장, 건강한 골격 유지에 필수적인 지용성 비타민

**Corresponding author:** Anna Lee

Seoul Medical Science Institute, A-dong, 27F, Heungdeok IT valley,

13 Heungduk 1-ro, Giheung-gu, Yongin 16954, Korea

Tel: +82-2-330-2012, Fax: +82-2-790-6509, E-mail: [anlee@scilab.co.kr](mailto:anlee@scilab.co.kr)

Received: June 25, 2015

Revision received: November 13, 2015

Accepted: November 16, 2015

This article is available from <http://www.labmedonline.org>

© 2016, Laboratory Medicine Online

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

정도만 알려져 있었다. 하지만 그 후 신체의 다양한 조직과 세포에서 비타민 D 수용체(vitamin D receptor, VDR)가 발견됨에 따라 비타민 D 기능에 대한 새로운 시각이 생기게 되었고, 최근 약 40여년간 수많은 연구들이 쏟아져 나와 과거에는 알지 못하였던 비타민 D의 역할들이 새로이 밝혀지고 있다[1]. 비타민 D의 활성형인 1, 25-dihydroxyvitamin D는 칼슘의 항상성 유지와 면역조절 기능뿐 아니라, 직접적 또는 간접적으로 세포 증식과 분화, 세포자멸, 혈관 신생 관련 유전자 등 200개 이상의 유전자를 조절함으로써 다각적으로 세포기능을 조절한다[1, 2]. 따라서 비타민 D는 소아청소년기에 뼈 건강과 성장에 필수적일 뿐 아니라, 비타민 D 결핍 시 비만과 대사증후군[3-6], 인슐린 저항성[7]과 제1형 당뇨병[8, 9], 결핵과 같은 감염[10], 천식 및 비염[11, 12], 아토피 피부염[13-15] 등 수많은 질환과 관련된다.

Holick은 '비타민 D 결핍 pandemic (범유행병)'이란 용어를 사

용할 정도로 현대인에 있어 비타민 D 결핍이 전 세계적으로 심각한 상태라고 강조하였고[16], 국내에서도 최근 비타민 D에 대한 관심이 고조되고 있다. 한국은 북반구에 위치하며(33-38°N), 일반적으로 자외선 차단제의 이용이 많고 야외활동이 적은 반면 비타민 D 강화식품 섭취는 적은 편이어서, 청소년의 비타민 D 결핍에 대한 위험이 높다고 할 수 있다. 과거 국민건강영양조사 자료를 이용한 연구에서도 한국 소아청소년의 비타민 D 결핍 상태의 심각함이 지적되었다[17]. 하지만 소아청소년기 전 연령에 걸친 전국적 규모의 비타민 D 상태에 대해서는 아직 연구가 부족한 실정이다. 이에 저자들은 2014년 전국 각지에 위치한 의료기관으로부터 (재)서울의과학연구소에 의뢰된 비타민 D 결과를 분석하여 한국 소아청소년의 비타민 D 상태를 파악하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상 및 비타민 D 측정 방법

2014년 1월부터 12월까지 전국에 위치한 332개 의료기관으로부터 (재)서울의과학연구소에 혈청 total 25-hydroxyvitamin D (25OHD) 검사가 의뢰된 0-18세 사이의 소아청소년 13,236명(평균 연령:  $5.2 \pm 4.8$ 세)의 결과를 후향적으로 분석하였다. 이 연구는 (재)서울의과학연구소 연구윤리심의위원회의 승인에 따라 진행되었다. 혈청 25OHD 농도는 LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay 시약을 이용, LIAISON XL (Liaison system, DiaSorin Inc., Stillwater, MN) 자동화면역장비에서 화학발광면역분석법(CLIA, chemiluminescent immunoassay)으로 측정하였다. 해당 검사법의 경우 제조사에서 제시하고 있는 측정범위는 4.0-150.0 ng/mL, 기능적 민감도는 4.0 ng/mL이다. 본 검사실에서 시행한 성능평가 상환자 검체로 평가한 총 변이계수(coefficient variation, CV)는 1.7-8.3% (평균 농도: 17.9 ng/mL) 및 2.5-7.0% (평균 농도: 33.7 ng/mL)였다. 25OHD의 표준검사법인 탠덤 질량분석기(tandem mass spectrometry, MS/MS)와의 상관성은 다음과 같았다: CLIA =  $1.0619 \times \text{LC-MS/MS} + 1.2425$  ( $R^2 = 0.9023$ ,  $P < 0.05$ ). 연구 기간 중 미국 National Institute of Standards and Technology (NIST)/National Institute of Health (NIH)가 주관하는 Vitamin D Metabolites Quality Assurance Program (VitDQAP)에 참가한 정도관리 결과(CLIA vs. LC-MS/MS)와 [NIST 참값]은 다음과 같았다: VitD QAP-I (Vial A), (29.4 vs. 31.3), [32.0] ng/mL; VitD QAP-IV (Vial B), (38.1 vs. 38.6), [40.0] ng/mL; SRM 968d L1 (Control), (13.0 vs. 12.2), [12.5] ng/mL.

비타민 D 결핍은 25OHD 농도 20 ng/mL 미만, 부족은 20-29.9 ng/mL, 충분은 30 ng/mL 이상으로 정의하였고[1, 18-23], 따라서 25OHD 농도 30 ng/mL 미만은 저비타민증 D (hypovitaminosis D)

로 간주하였다.

### 2. 통계분석

비타민 D와 관련된 요인들로 성별, 연령, 계절 및 지역을 고려하였다. 먼저, 성별에 따른 25OHD 농도 차이를 관찰하기 위하여 Mann-Whitney U-test를, 성별 비타민 D 결핍률과 부족률 차이를 알아보기 위하여 Chi-squared test를 실시하였다. 연령과 25OHD 농도의 관계를 파악하기 위해 Spearman 순위상관계수를 이용하였다. 연령군에 따른 25OHD 농도 차이를 보기 위하여 유치원생 이하(<7세), 초등학교(7-12세), 중학생(13-15세) 및 고등학생(16-18세)의 네 군으로 분류한 후 Kruskal-Wallis test로 분석하였다. 계절에 따른 차이를 보기 위해서 25OHD 검사 의뢰일을 기준으로 봄(3-5월), 여름(6-8월), 가을(9-11월) 및 겨울(12-2월)로 나누어 Kruskal-Wallis test로 분석하였다. 지역에 따른 차이를 보기 위해서 검사 의뢰지역을 전국 16개 시도로 분류하고 각 평균 농도를 확인하였다. 또한 도시(서울, 인천, 경기도, 대전, 광주, 부산, 대구, 울산)와 비 도시(강원도, 충청북도, 충청남도, 전라북도, 전라남도, 경상북도, 경상남도, 제주도) 군의 25OHD 농도 차이가 있는지 Mann-Whitney U-test를 실시하였다. 마지막으로 앞에서 고려한 4 가지 변수(성별, 연령, 계절, 지역)들이 비타민 D 상태에 영향을 미치는지 알아보기 위해 비타민 D 충분을 기준 범주(baseline category)로 설정하여 다항로짓모형(multinomial logit model)을 이용한 회귀분석을 수행하였다. 통계 분석은 SAS software package version 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 이용하였고,  $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 성별 혈청 25OHD 농도 및 저비타민증 D의 유병률

25OHD 농도는 여아( $21.6 \pm 8.8$  ng/mL)의 경우 남아( $22.9 \pm 9.1$  ng/mL)에 비하여 유의하게 낮았다( $P < 0.001$ ) (Table 1). 여아의 경우 저비타민증 D 유병률이 남아에 비하여 높았고(83.8% vs. 79.8%), 비타민 D 결핍률/부족률은 여아의 44.9%/38.9%, 남아의 39.4%/40.4%로서, 결핍률/부족률은 성별 간에 유의한 차이( $P < 0.001$ )를 보였다(Fig. 1A).

### 2. 연령에 따른 혈청 25OHD 농도 및 저비타민증 D 유병률

연령 증가에 따라 혈청 25OHD 농도가 감소하는 경향을 파악할 수 있었고(Spearman 순위상관계수  $-0.4033$ ,  $P < 0.001$ ), 각 연령군의 혈청 25OHD 평균 농도는 유치원생( $24.2 \pm 9.2$  ng/mL), 초등학교생( $19.0 \pm 5.9$  ng/mL), 중학생( $16.0 \pm 6.8$  ng/mL), 고등학생( $15.0 \pm 7.3$  ng/mL)으로, 고등학생 연령군에서 가장 낮은 농도를 보였다

( $P < 0.001$ ) (Table 1). 비타민 D 결핍률은 0-3세 연령에서는 21.4-29.1% 정도였지만, 연령 증가와 함께 결핍률이 점차 증가하였고, 10대 이후에 결핍률이 더욱 증가하여 17세의 82.7%, 18세의 83.2%가 비타민 D 결핍에 해당되었다(Fig. 1B).

### 3. 월별/계절별 혈청 25OHD 농도 및 저비타민증 D 유병률

월별 25OHD 평균 농도는 8월( $24.1 \pm 11.0$  ng/mL)에 가장 높고 12월( $21.3 \pm 8.7$  ng/mL)에 가장 낮았으며, 저비타민증 D 유병률은 2월(87.3%)에 가장 높고 8월(74.8%)에 가장 낮았다(Fig. 1C). 계절별 평균 25OHD 농도는 여름( $23.2 \pm 10.2$  ng/mL)에 가장 높고 봄( $21.6 \pm 8.4$  ng/mL)에 가장 낮았으며( $P < 0.001$ ) (Table 1), 저비타민증 D 유병률은 봄(84.8%)과 겨울(84.8%)에 가장 높았다(Fig. 1D).

### 4. 지역별 혈청 25OHD 농도 및 저비타민증 D 유병률

25OHD 농도는 도시( $22.0 \pm 9.0$  ng/mL)의 경우 비 도시( $22.7 \pm 9.0$  ng/mL)에 비하여 낮았고( $P < 0.001$ ) (Table 1), 저비타민증 D 유병률은 도시의 경우 82.5%, 비 도시의 경우 80.7%에 해당되었다

(Fig. 1E). 16개 시도의 25OHD 평균 농도는 지역에 따라 큰 차이가 있는 것으로 나타났다(Fig. 2A). 하지만 25OHD 평균 농도가 특히 낮은 강원도(16.8 ng/mL)와 전라북도(16.9 ng/mL)의 경우 평균 연령이 각각 13.5세와 14.3세로 높은 반면, 평균 25OHD 농도가 상대적으로 높은 부산(23.5 ng/mL), 충청북도(23.9 ng/mL)의 경우 평균 연령은 3.2세와 3.7세로 의외 연령이 상대적으로 낮은 것으로 파악되었다(Fig. 2B).

### 5. 비타민 D 결핍 및 부족에 대한 각 인자들의 영향 평가

다른 변수들을 통제 시에 다항로지트모형의 적합 결과를 해석해보면 다음과 같다. 연령 1세 증가 시 비타민 D가 ‘충분’하기보다 ‘결핍’이거나 ‘부족’일 교차비(OR, odds ratio)가 각각 1.42, 1.25배(all  $P < 0.001$ )이고, 여성은 남성에 비해 1.32, 1.16배( $P < 0.001$ ,  $P = 0.004$ )가 되었다. 계절 변수에 대해서는 여름에 비해 봄/가을/겨울일 때 비타민 D가 ‘충분’하기보다 ‘결핍’이거나 ‘부족’일 교차비가 각각 1.61/1.31/1.44, 1.80/1.28/2.03배로 나타났다(all  $P < 0.001$ ). 한편, 도시의 경우 비도시 지역보다 비타민 D가 ‘충분’하기보다 ‘결핍’일 교차비가 통계적으로 유의하게 높은 것으로 확인되었다(OR=1.23,  $P < 0.001$ ) (Table 2).

**Table 1.** Characteristics and serum total 25-hydroxyvitamin D levels of participants (N=13,236)

	Number (%)	Age (Mean ± SD)	25OHD (mean ± SD, ng/mL)	P value
Overall	13,236 (100)	5.2 ± 4.8	22.2 ± 9.0	
Sex				<0.001*
Boys	6,583 (50.4)	5.0 ± 4.6	22.9 ± 9.1	
Girls	6,482 (49.6)	5.5 ± 4.9	21.6 ± 8.8	
Age group <sup>†</sup>				<0.001 <sup>†</sup>
Kindergarten or less	9,001 (69.4)	2.5 ± 1.7	24.2 ± 9.2	
Elementary school	2,540 (19.6)	9.1 ± 1.6	19.0 ± 5.9	
Junior high school	713 (5.5)	13.9 ± 0.8	16.0 ± 6.8	
Senior high school	713 (5.5)	17.1 ± 0.8	15.0 ± 7.3	
Season <sup>§</sup>				<0.001 <sup>†</sup>
Spring	3,399 (25.7)	5.5 ± 4.9	21.6 ± 8.4	
Summer	2,897 (21.9)	5.1 ± 4.8	23.2 ± 10.2	
Fall	2,997 (22.6)	5.1 ± 4.7	22.3 ± 9.2	
Winter	3,943 (29.8)	5.2 ± 4.6	22.0 ± 8.3	
Region <sup>  </sup>				<0.001*
Urban	8,461 (63.9)	5.3 ± 4.8	22.0 ± 9.0	
Rural	4,775 (36.1)	5.1 ± 4.7	22.7 ± 9.0	

\*Mann-Whitney U-test for 25OHD; <sup>†</sup>Participants were grouped according to age as kindergarten or less (age < 7 yr), elementary school (age 7-12 yr), junior high school (age 13-15 yr), and senior high school (age 16-18 yr); <sup>‡</sup>Kruskal-Wallis test for 25OHD; <sup>§</sup>Seasons were defined as spring (March to May), summer (June to August), fall (September to November) and winter (December to February); <sup>||</sup>Regions were categorized as rural and urban areas according to the locations of institutions of which 25OHD had been requested from. Urban area includes Seoul, Busan, Daegu, Incheon, Gwangju, Daejeon, Ulsan, and Gyeonggi-do. Rural area includes Gangwon-do, Chungcheongbuk-do, Chungcheongnam-do, Jeollabuk-do, Jeollanam-do, Gyeongsangbuk-do, Gyeongsangnam-do, and Jeju-do. Abbreviation: 25OHD, 25-hydroxyvitamin D.

## 고찰

한국은 전 세계적으로 비타민 D 부족·결핍이 심한 국가 중 하나이다. 골다공증이 있는 폐경기 여성을 대상으로 한 대규모 국제 연구에서, 25OHD 농도 30 ng/mL를 기준으로 할 때 각 국가의 비타민 D 부족률은 태국 47%, 말레이시아 49%, 일본 90%, 한국 92%로, 한국의 경우 비타민 D 부족이 동아시아 지역 중 가장 심각한 것으로 나타났다. 12 ng/mL 기준 시 중국인의 21%, 한국인의 57%가 이 농도 미만에 해당한다[24]. 비타민 D의 적정 농도에 대해서 세계적으로 통용되는 일관된 기준은 아직 없지만, 건강 성인에서 속발성 부갑상선항진증을 유발하지 않고 칼슘 항상성을 유지하기 위해서는 혈청 25OHD 농도 20 ng/mL 이상, 충분한 골 건강과 더불어 세포건강의 유지를 위해서는 30 ng/mL 이상 유지하여야 하는 것으로 일반적으로 권장되고 있다[1]. 따라서 비타민 D 결핍과 부족 기준에 있어, 일반적으로 혈청 25OHD 농도 20 ng/mL 미만인 경우를 결핍, 30 ng/mL 이상인 경우를 ‘충분’, 그 사이를 ‘부족’으로 정의하는 경우가 많고[1, 18-22], 소아에서도 이와 같은 기준을 적용하는 추세에 있으며[23], 본 연구에서도 동일한 기준을 적용하여 결과를 분석하였다.

2008년 국민건강영양조사 자료를 토대로 한 Choi 등[25]의 연구에 의하면, 한국 성인 남성 중 49.9%, 여성 중 67.4%가 비타민 D 결핍(25OHD 20 ng/mL 미만)에 해당한다고 하였다. 국민건강영양조

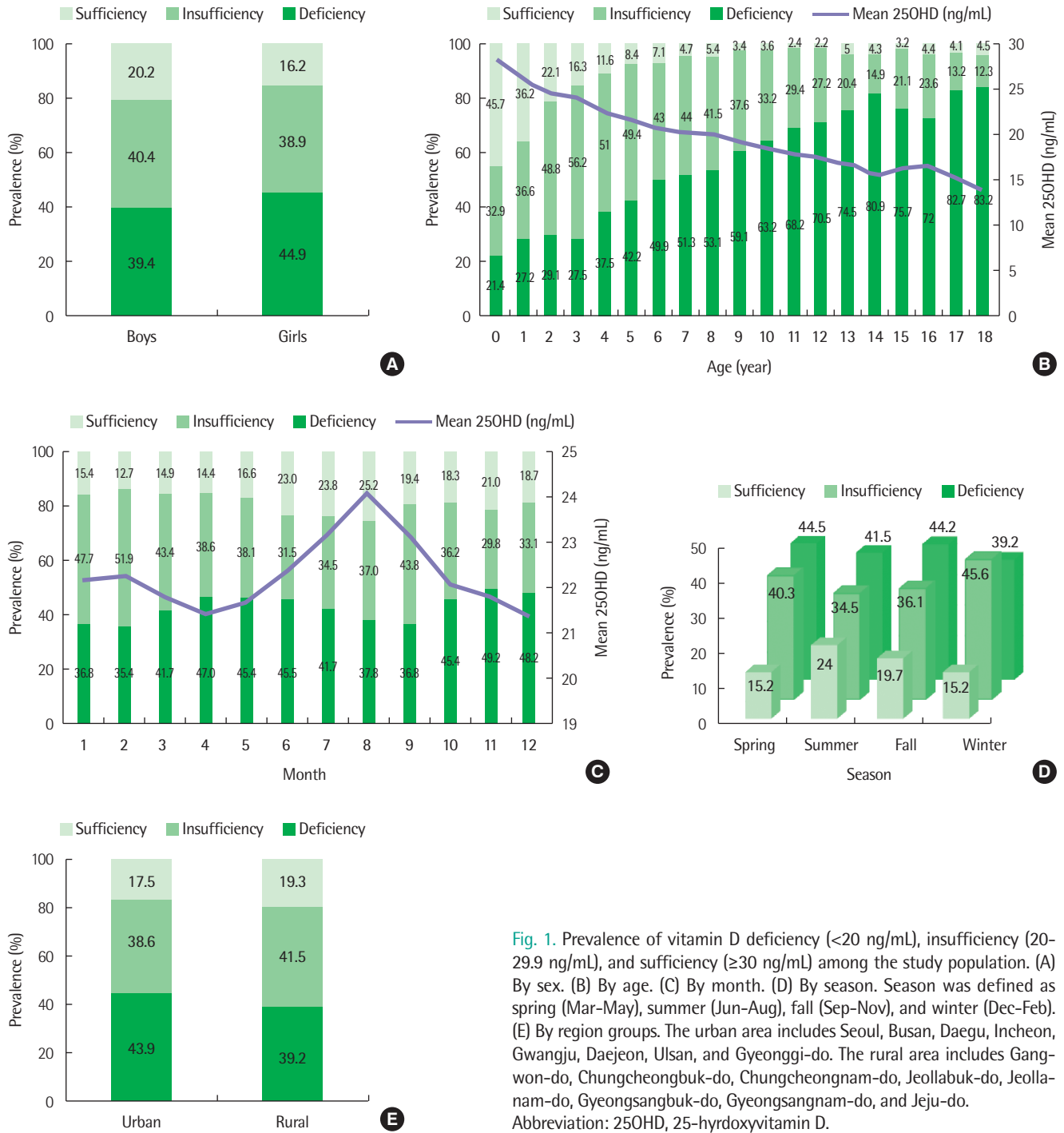


Fig. 1. Prevalence of vitamin D deficiency (<20 ng/mL), insufficiency (20-29.9 ng/mL), and sufficiency (≥30 ng/mL) among the study population. (A) By sex. (B) By age. (C) By month. (D) By season. Season was defined as spring (Mar-May), summer (Jun-Aug), fall (Sep-Nov), and winter (Dec-Feb). (E) By region groups. The urban area includes Seoul, Busan, Daegu, Incheon, Gwangju, Daejeon, Ulsan, and Gyeonggi-do. The rural area includes Gangwon-do, Chungcheongbuk-do, Chungcheongnam-do, Jeollabuk-do, Jeollanam-do, Gyeongsangbuk-do, Gyeongsangnam-do, and Jeju-do. Abbreviation: 25OHD, 25-hydroxyvitamin D.

사(2008년) 자료를 분석한 다른 연구[26]에서는, 10세 이상 남성의 86.7%, 여성의 93.4%가 저비타민증 D (25OHD 30 ng/mL 미만)에 해당하며, 비타민 D 부족률은 노령층에 비하여 20-29세에 가장 높고 그 다음으로 10-19세 연령에서 높아 젊은 세대의 비타민 D 부족이 심각하다고 보고하였다. 본 연구에서 소아청소년 전 연령 중 남아의 79.8%, 여아의 83.8%가 저비타민증 D에 해당하였고, 연령

증가에 따라 비타민 D 결핍률이 증가하였다. 본 연구에서 나타났듯 소아청소년의 경우 연령에 따라 비타민 D 농도 차이가 크므로, 연구결과 해석 시 반드시 연구 대상의 연령 분포를 감안함이 중요하리라 사료된다.

과거에는 거의 사라졌던 비타민 D 결핍성 구루병 예들이 최근 보고됨[27, 28]에 따라, 2세 전후 연령을 대상으로 모유수유와 영아

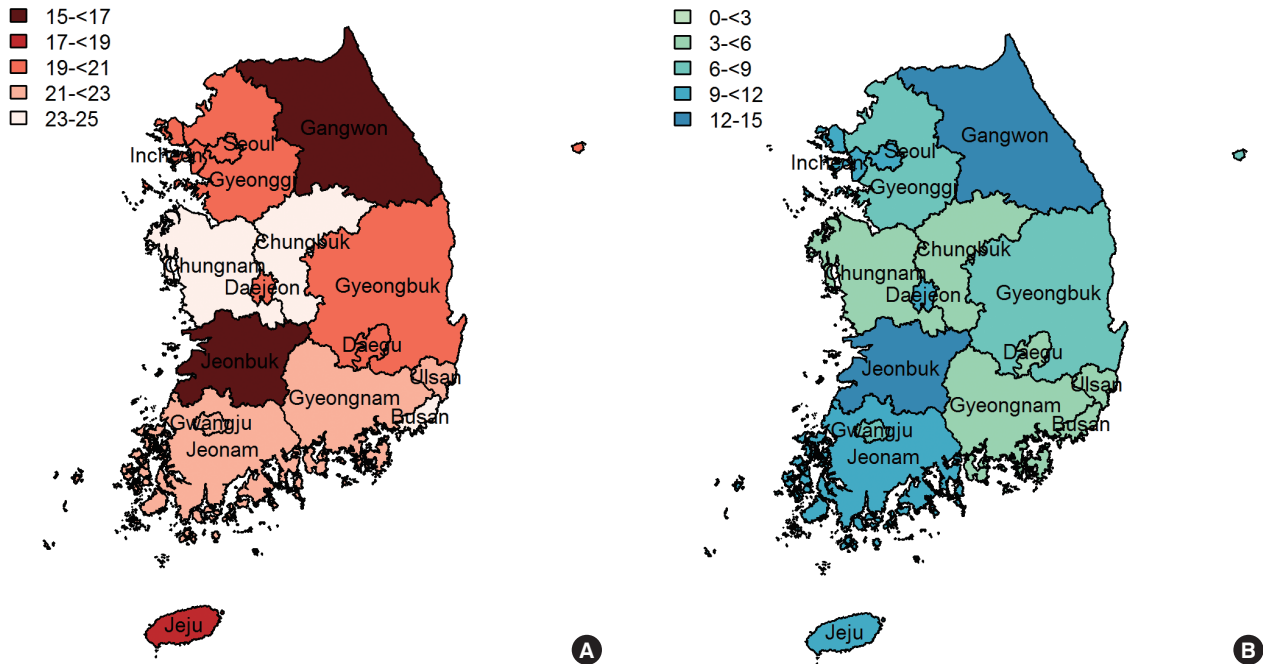


Fig. 2. Distribution of mean serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) levels and mean ages according to regions. (A) Mean serum 25OHD levels by regions. Mean 25OHD levels were stratified to 15-17, 17-19, 19-21, 21-23, and 23-25 ng/mL. (B) Mean ages according to regions.

Table 2. The factors associated with vitamin D deficiency (25OHD<20 ng/mL) or insufficiency (25OHD 20-29.9 ng/mL) against the reference category (vitamin D sufficiency, 25OHD ≥30ng/mL) on a multi-nominal logistic regression analysis (N=13,236)

Variables	Vitamin D deficiency		Vitamin D insufficiency	
	OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age*	1.42 (1.39-1.45)	<0.001	1.25 (1.23-1.28)	<0.001
Sex (vs. Boys)				
Girls	1.32 (1.19-1.47)	<0.001	1.16 (1.05-1.28)	0.004
Season† (vs. Summer)				
Spring	1.61 (1.38-1.87)	<0.001	1.80 (1.56-2.09)	<0.001
Fall	1.31 (1.13-1.52)	<0.001	1.28 (1.11-1.48)	<0.001
Winter	1.44 (1.24-1.66)	<0.001	2.03 (1.77-2.33)	<0.001
Region‡ (vs. Rural)				
Urban	1.23 (1.10-1.37)	<0.001	1.04 (0.94-1.16)	0.4773

The reference group for each variable is given in parentheses. For example, the odds ratio for "girls (vs. boys)" is 1.32, which means that for girls, the odds of being in the 25OHD <20 vs. ≥ 30 ng/mL category are 1.32 times the odds for boys, assuming that all other variables in the model are held constant.

\*Age increase by one year; †Seasons were defined as spring (March to May), summer (June to August), fall (September to November), and winter (December to February); ‡Regions were categorized as rural and urban areas according to the locations of institutions from where 25OHD had been requested from. Urban area includes Seoul, Busan, Daegu, Incheon, Gwangju, Daejeon, Ulsan, and Gyeonggi-do. Rural area includes Gangwon-do, Chungcheongbuk-do, Chungcheongnam-do, Jeollabuk-do, Jeollanam-do, Gyeongsangbuk-do, Gyeongsangnam-do, and Jeju-do.

Abbreviations: 25OHD, 25-hydroxyvitamin D; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

의 비타민 D 관련 연구들이 국내에서도 집중적으로 발표되었다 [29-33]. 본 연구에서 전체 비타민 D 검사의 69.4%가 7세 미만에서 의뢰되었고, 특히 38.8%가 0-2세 사이 연령에서 의뢰될 만큼 영유아 연령의 비타민 D 결핍에 대한 관심은 상당한 것으로 파악되었다. 반면 오히려 혈청 비타민 D 평균 농도가 현저히 낮고 결핍률도 상대적으로 높은 중고등학교 연령(13-18세)에서는 0-18세 연령의

25OHD 검사 의뢰 중 11.0%에 불과할 정도로 관심이 적다고 사료된다. 학령기 아동 및 청소년 연령의 비타민 D 결핍률에 대한 국내 연구도 그 대상이 포괄적이지 않고 일부 연령에만 국한되어 있거나 특정 질환에 한정된 경우가 대부분이다.

2009년 서울의 학생 검진자(12, 13세, n=188)를 대상으로 한 연구[34]에서는, 남아의 98.9%, 여아의 100.0%가 저비타민증 D

(25OHD<sub>3</sub> 30 ng/mL 미만)에 해당한 것으로 보고하였다. 하지만, 전자화학적면역분석법을 이용한 해당 검사법은 total 25OHD가 아닌 25OHD<sub>3</sub>만을 측정하는 방법이고, 표준 방법에 비하여 상대적으로 낮은 농도를 측정하여 타 장비에 비하여 비타민 D 결핍률이 높게 산정되었다는 보고가 있었고[35], 당시 해당 회사에서 한 동안 비타민 D 검사시약 생산을 중단한 바 있다. 면역학적 방법에 의한 비타민 D 검사는 표준 검사법인 LC-MS/MS 방법에 비교하여 장비시약에 따라 비타민 D 부족(25OHD < 20 ng/mL 기준)의 12%를 정상 농도로 보고하였다고 하는 연구도 있다[36]. 면역학적 방법에서는 다른 비타민 D 대사물질과의 간섭(항체의 특이도 문제), 비타민 D 결합단백(vitamin D-binding protein, DBP)에 결합된 25OHD의 불완전한 추출, 혈청에 포함된 기질물질의 영향으로 인한 간섭 등, 여러 요인에 의하여 측정방법 간에 임상적으로 의미있는 결과 차이를 보일 수 있다[37]. 그러므로 치료에 대한 반응 평가를 위해서는 동일 검사법을 이용하여 추적 검사를 하여야 하겠고, 또한 비타민 D 농도 해석 시 해당 방법이 표준방법인지, 또는 표준 농도에 대한 소급성(traceability)을 갖는 검사인지 확인할 필요가 있다.

연령에 따른 비타민 D 농도 차이는 유럽이나 북아메리카에서는 잘 관찰되지 않지만, 아시아 태평양 지역에서는 성인 및 노인에 비하여 소아청소년에서 비타민 D 농도가 더 낮다. 반면 중동 및 아프리카 지역에서는 성인이나 노인에 비하여 소아청소년에서 오히려 유의하게 높은 것으로 보고하였다[38]. 본 연구에서 연령 증가에 따라 비타민 D 농도가 낮아지고 결핍률이 현저히 증가하는 결과를 보였는데, 이러한 현상이 스마트폰 및 컴퓨터 사용 시간 증가, 한국 특유의 교육 환경으로 인한 야외활동 감소와 같은 요인들과 관계가 있는지 추가적인 분석이 필요하리라 사료된다. 영국의 국가 식이 및 영양조사(National Diet and Nutrition Survey, NDNS) 결과를 분석한 연구에 의하면, 14-18세 청소년의 경우 4-8세 소아에 비하여 비타민 D 부족에 대한 교차비가 3.6배 높았고, 야외활동이 적을수록, TV 시청 시간이 많을수록 비타민 D 부족의 위험도가 높다고 보고하였다. 이 연구에서는 이 요인들이 생활습관의 변화를 통해 개선 가능하다는 점을 명시하였고, 특히 청소년에서 비타민 D 부족의 심각성을 인식하여야 하며 비타민 D 보조제 섭취에 대한 지침이 필요함을 강조하고 있다[39].

본 연구에서 성별에 따른 분석 시 여아의 경우 남아에 비하여 25OHD 농도가 유의하게 낮았으나( $P < 0.001$ ), 여아의 나이( $5.5 \pm 4.9$ 세)가 남아( $5.0 \pm 4.6$ 세)에 비하여 높아( $P < 0.001$ ) 나이에 의한 영향을 배제하기는 힘들다고 사료되었다. 소아 대상 연구의 경우 여아에서 남아보다 비타민 D 결핍률이 높다는 보고도 있고[40, 41], 유의한 성별 차이가 없다는 보고도 있다[42, 43]. 성인에서는 특히 아시아 태평양, 중동 및 아프리카 지역의 경우 여성이 남성에

비하여 비타민 D 농도가 낮은 것으로 보고되어 있다[38]. 성별 비타민 D 농도 차이에 대한 가능한 원인으로서, 여아의 경우 남아에 비하여 상대적으로 신체 활동을 덜 하며 갈색 피부가 더 적은 점, 의복 형태에 따른 햇빛 노출의 차이, 식품을 통한 섭취가 낮은 점, 자외선 차단제 사용이 많은 점 등이 가능한 원인으로 제시되었다[44]. 본 연구에서 볼 때, 특히 소아청소년기에는 연령에 따른 비타민 D 농도 변화가 심하므로, 성별 차이를 정확하게 파악하기 위해서는 연구대상의 설정 시 각 연령 군을 동일한 수로 포함시키기가 바람직할 것이다.

인간은 체내 비타민 D의 90-100%를 햇빛으로부터 충당한다. 피부에서 previtamin D<sub>3</sub> 생성을 위해서는 280-320 nm 범위의 자외선 B (ultraviolet B, UVB)가 필요하고, 상피에 도달되는 UVB 광자(photon) 수에 따라 피부 비타민 D 생성량에 큰 차이를 보이게 된다[45]. 위도에 따라 태양의 천정각(zenith angle)에 차이가 있고, 천정각이 비스듬할수록 지표면에 도달하는 UVB 양이 감소하게 된다. 특히 고위도에 속하는 북위 38° 이상 또는 남위 38° 미만의 지역에서는 겨울철에 지표면에 도달하는 UVB 양이 현저히 감소하게 되고, 따라서 이러한 지역에서 겨울철에는 햇빛 노출 시간에 관계 없이 비타민 D 결핍 위험이 훨씬 증가하게 된다[46]. 본 연구에서 계절 별 25OHD 농도는 여름에 가장 높고 그 다음으로는 가을에 높았으며, 겨울과 봄에는 상대적으로 낮았다. 또한 비타민 D 결핍/부족이 발생할 교차비가 여름에 비하여 봄에 1.61/1.80배, 겨울에 1.44/2.03배 증가하였다. 이렇게 봄과 겨울에 비타민 D 결핍/부족의 위험도 증가는 국내 다른 보고[17]에서도 유사하다. 최근에는 폐결핵[47, 48]이나 만성 폐색성 폐질환[49]의 계절적 악화와 비타민 D 농도의 계절적 변이가 관련된다는 연구결과가 있어 흥미롭다.

16개 시도의 지역 별 분석 시, 영유아가 많이 포함된 지역은 상대적으로 25OHD 농도가 높고, 반대로 청소년 연령이 많이 포함된 지역은 25OHD 농도가 낮은 경향을 보였다. 국내 성인 대상의 한 연구[50]에서도 서울, 경기 지역이 다른 지역에 비하여 25OHD 농도가 상대적으로 낮았지만, 해당 지역에 젊은 연령층이 많이 포함되어 있기 때문인 것으로 해석하고 있었다. 본 연구에서 도시의 경우 비 도시에 비하여 25OHD 농도가 낮고 저비타민증 D 유병률이 높았지만, 도시( $5.3 \pm 4.8$ 세)의 경우 비 도시( $5.1 \pm 4.7$ 세)에 비하여 연령이 높아 이로 인한 영향을 고려해야 할 것이라 사료되었다. 최근 모유수유아를 비롯하여 영유아 연령에 대해서는 의료인뿐 아니라 일반인까지도 비타민 D에 대한 관심이 높은 편이며, 보조제도 상대적으로 많이 투여하고 있는 추세이다. 따라서, 향후 지역 별 농도 차이를 제대로 파악하기 위해서는 지역 별로 성별과 나이가 비슷하게 분포된 자료를 분석하여야 할 것으로 사료된다. 그 외에, 도시의 경우 비 도시에 비하여 상대적으로 햇빛에 노출되는 야외활동 시간이 적을 수 있고, 대기오염으로 인하여 UVB를 오존층

이나 일산화 질소 등이 흡수하여 지면에 도달하는 양이 줄어들어  
로 인한 차이 등도 가능한 원인으로 생각할 수 있겠다.

본 연구의 한계점은 대상연령이 청소년보다 유소아의 낮은 연령  
에 집중되어 있고 건강검진군과 환자군이 구별되지 않은 전체 데  
이터가 분석되었다는 점이다. 그럼에도 불구하고 전국에서 의뢰된  
소아청소년 전 연령의 25OHD 결과 분석상 연령 증가에 따라 뚜렷  
한 감소추세를 보이는 점은 반드시 주목할 필요가 있다고 사료된  
다. 연구대상의 칼슘 및 PTH와 같은 검사 결과를 같이 분석하지  
못한 점, 피부색, BMI 측정이나 야외활동 시간의 파악, 자외선 차  
단제 사용 여부, 비타민 D 보조제 섭취 여부 등의 부가 정보에 대  
해서 조사하지 못한 것도 아쉬운 점이다. 피부색이 검은 경우 멜라  
닌 세포가 많음으로 인해 피부가 흰 사람에 비하여 UVB 투과가  
적어지므로 비타민 D 생성이 감소된다[51]. 자외선 차단제의 경우  
자외선 차단지수(sun protection factor, SPF) 8만 되어도 UVB의  
95%, SPF 15에는 98%가 차단되고, 따라서 그만큼 비타민 D<sub>3</sub> 생성  
이 감소된다[52]. 특히 UVB에 대한 노출이 제한되는 겨울과 봄에  
는 식품이나 보조제를 통한 비타민 D 섭취가 중요하다. 즉, 기름진  
생선(연어, 정어리, 참치 등), 버섯, 계란 노른자, 버터, 마아가린 등  
의 비타민 D 풍부식품과 비타민 D 강화식품(우유, 치즈 등)의 섭  
취가 필요하며, 비타민 D 보충제를 복용하는 방법도 있다[52]. 미  
국 소아과학회(American Academy of Pediatrics, AAP)에서는  
2008년 개정된 진료지침에서 모든 영아, 소아 및 청소년에 대하여  
이전에 비하여 두 배(하루 400 IU)로 증가된 비타민 D 섭취를 권고  
한 바 있다[53].

본 연구에서 2014년 본 검사실에 의뢰된 한국 소아청소년의 혈  
청 25OHD 농도는 연령, 성별, 계절에 따라 차이가 있었고, 비타민  
D 결핍 및 부족에 대한 가장 중요한 위험요인은 계절적 요인(봄과  
겨울)과 연령 증가인 것으로 파악되었다. 소아청소년의 25OHD농  
도를 분석하였을 때 전체적으로 다른 나라에 비하여 비타민 D 부  
족과 결핍이 심각한 상황이지만, 그 중 특히 중고등학생의 비타민  
D 결핍 및 부족이 매우 심각한 것으로 나타났다. 추후 보다 체계적  
인 임상조건 조사와 요인 분석을 통하여 국내 소아청소년의 비타  
민 D 상태가 보다 정확히 평가될 필요가 있다고 사료된다. 또한 학  
교검진에 비타민 D 검사가 포함되어 소아청소년의 비타민 D 농도  
가 관리되고, 연령에 따른 비타민 D 농도 기준이 정립되어야 하겠  
다. 비타민 D 농도를 증가시키기 위해서는 야외활동 시간을 늘려  
햇빛을 많이 쬐도록 하는 것도 중요하겠지만, 겨울철의 경우는 비  
타민 D 풍부 식품이나 비타민 D 보조제를 통한 보충에 대한 지침  
마련도 필요하다고 사료된다. 학교급식에 비타민 D 강화식품의 제  
공을 포함, 전반적인 학교보건 정책의 정비와 교육정책에 대한 반  
영도 반드시 필요하리라 생각된다.

요 약

**배경:** 전국에서 의뢰된 0-18세 연령의 25-hydroxyvitamin D  
(25OHD) 결과를 분석하여 한국 소아청소년의 비타민 D 상태를  
평가하고 관련된 요인들을 분석하고자 하였다.

**방법:** 저자들은 2014년 1-12월 사이에 전국 각 지역의 332개 의료  
기관으로부터 (재)서울의과학연구소에 화학발광면역분석법(chemi-  
luminescent immunoassay, CLIA)으로 의뢰된 소아청소년(평균  
연령: 5.2±4.8세) 13,236명의 25OHD 결과를 후향적으로 분석하  
였다. 성별, 연령 그룹, 계절 및 지역에 따른 비타민 D 결핍률/부족  
률을 구하고, 비타민 D 결핍/부족에 대한 요인을 분석하였다. 비타  
민 D 결핍은 20 ng/mL 미만, 부족은 20.0-29.9 ng/mL, 충분은 30.0  
ng/mL 이상으로 정의하였다.

**결과:** 각 연령군에서 25OHD 농도는 다음과 같았다: <7세, 24.2±  
9.2 ng/mL; 7-12세, 19.0±5.9 ng/mL; 13-15세, 16.0±6.8 ng/mL;  
16-18세, 15.0±7.3 ng/mL (*P*<0.001). 25OHD 농도는 연령 증가에  
따라 감소하는 경향을 보였고(Spearman 순위상관계수 -0.4033,  
*P*<0.001), 비타민 D 결핍률/부족률이 연령 증가에 따라 증가하였  
다. 전체적으로 남아의 79.8%, 여아의 83.8%가 저비타민 D에 해  
당하였다. 비타민 D '충분'에 비하여 결핍/부족일 교차비(odds ra-  
tio, OR)는 다음과 같았다: 연령 1세 증가 시 1.42/1.25배(all  
*P*<0.001); 남아에 비하여 여아일 경우 1.32/1.16배(*P*<0.001/  
*P*=0.004); 여름에 비하여 봄에 1.61/1.80배, 가을에 1.31/1.28배,  
겨울에 1.44/2.03배 (all *P*<0.001); 비 도시에 비하여 도시 지역일  
경우 결핍일 교차비가 1.23배(*P*<0.001)였다.

**결론:** 한국 소아청소년에서 비타민 D 결핍과 부족률은 매우 높으  
며, 25OHD 농도는 연령 증가에 따라 감소하는 경향을 보였다. 겨  
울 및 봄철, 연령 증가, 여아, 도시 지역 거주와 같은 요인이 비타민  
D 결핍 및 부족에 대한 위험도 증가와 관련된 것으로 분석되었다.  
한국 소아청소년의 비타민 D 상태의 보다 정확한 평가가 필요하  
며, 비타민 D 상태를 향상시키기 위한 제반 노력이 요구된다.

REFERENCES

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 2007;357:266-81.
- Kim SY. The pleiomorphic actions of vitamin D and its importance for children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013;18:45-54.
- Reyman M, Verrijn Stuart AA, van Summeren M, Rakhshandehroo M, Nuboer R, de Boer FK, et al. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:46-52.
- Lee DY, Kwon AR, Ahn JM, Kim YJ, Chae HW, Kim DH, et al. Rela-

- tionship between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and risks of metabolic syndrome in children and adolescents from Korean National Health and Nutrition Examination survey 2008-2010. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2015;20:46-52.
5. Jung CH and Mok JO. Vitamin D and obesity. *Korean J Obes* 2014; 23:236-41.
  6. Jeon HC, Lee K, Kim J, Park TJ, Kang DW, Park DJ. The relationship between body fat percent and bone mineral density in Korean adolescents: The fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1), 2010. *Korean J Fam Med* 2014;35:303-8.
  7. Sharifi F, Mousavinasab N, Mellati AA. Defining a cutoff point for vitamin D deficiency based on insulin resistance in children. *Diabetes Metab Syndr* 2013;7:210-3.
  8. Greer RM, Portelli SL, Hung BS, Cleghorn GJ, McMahon SK, Batch JA, et al. Serum vitamin D levels are lower in Australian children and adolescents with type 1 diabetes than in children without diabetes. *Pediatr Diabetes* 2013;14:31-41.
  9. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol* 2009;46:183-9.
  10. Battersby AJ, Kampmann B, Burl S. Vitamin D in early childhood and the effect on immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:430972.
  11. Bener A, Ehlayel MS, Bener HZ, Hamid Q. The impact of Vitamin D deficiency on asthma, allergic rhinitis and wheezing in children: an emerging public health problem. *J Family Community Med* 2014; 21:154-61.
  12. Cho JH. Vitamin D and allergic disease. *J Rhinol* 2014;21:92-9.
  13. Yum HY. Vitamin D in children with atopic dermatitis. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:95-8.
  14. Cheon BR, Shin JE, Kim YJ, Shim JW, Kim DS, Jung HL, et al. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and interleukin-31 levels, and the severity of atopic dermatitis in children. *Korean J Pediatr* 2015; 58:96-101.
  15. Kim W, Kim JY, Park MY, Song M, Kim HS, Ko HC, et al. Vitamin D status and its relationship with disease severity/activity in patients with atopic dermatitis, psoriasis, and chronic idiopathic urticaria in Korea. *Korean J Dermatol* 2015;53:209-16.
  16. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic and consequences for nonskeletal health: mechanisms of action. *Mol Aspects Med* 2008; 29:361-8.
  17. Kim SH, Oh MK, Namgung R, Park MJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in Korean adolescents: association with age, season and parental vitamin D status. *Public Health Nutr* 2014;17:122-30.
  18. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911-30.
  19. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005;16:713-6.
  20. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 1998;351(9105):805-6.
  21. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006;81:353-73.
  22. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84: 18-28.
  23. Huh SY, Gordon CM. Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9:161-70.
  24. Lim SK, Kung AW, Sompongse S, Soontrapa S, Tsai KS. Vitamin D inadequacy in postmenopausal women in Eastern Asia. *Curr Med Res Opin* 2008;24:99-106.
  25. Choi EY. 25(OH)D status and demographic and lifestyle determinants of 25(OH)D among Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr* 2012;21:526-35.
  26. Choi HS, Oh HJ, Choi H, Choi WH, Kim JG, Kim KM, et al. Vitamin D insufficiency in Korea: a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:643-51.
  27. Kang B, Jung SY, Kim SK, Lee JE, Son BK, Kwon YS. Clinical features of seizures related to rickets in breastfed children. *J Korean Child Neurol Soc* 2012;20:179-87.
  28. Cho HM, Choi CS, Sun GK, Kim EY, Kim KS, Kim YW. Two cases of rickets that developed as a result of by diet restriction due to atopic dermatitis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;9:284-90.
  29. Shin MY, Kang YE, Kong SE, Ju SH, Back MK, Kim KS. A case of low bone mineral density with vitamin D deficiency due to prolonged lactation and severe malnutrition. *J Bone Metab* 2015;22:39-43.
  30. Yoon JH, Park CS, Seo JY, Choi YS, Ahn YM. Clinical characteristics and prevalence of vitamin D insufficiency in children less than two years of age. *Korean J Pediatr* 2011;54:298-303.
  31. Kim MJ, Na B, No SJ, Han HS, Jeong EH, Lee W, et al. Nutritional status of vitamin D and the effect of vitamin D supplementation in Korean



- breast-fed infants. *J Korean Med Sci* 2010;25:83-9.
32. Choi YJ, Kim MK, Jeong SJ. Vitamin D deficiency in infants aged 1 to 6 months. *Korean J Pediatr* 2013;56:205-10.
  33. Do HJ, Park JS, Seo JH, Lee ES, Park CH, Woo HO, et al. Neonatal late-onset hypocalcemia: is there any relationship with maternal hypovitaminosis D? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17:47-51.
  34. Shin YH, Kim KE, Lee C, Shin HJ, Kang MS, Lee HR, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea. *Eur J Pediatr* 2012;171:1475-80.
  35. Connell AB, Jenkins N, Black M, Pasco JA, Kotowicz MA, Schneider HG. Overreporting of vitamin D deficiency with the Roche Elecsys Vitamin D3 (25-OH) method. *Pathology* 2011;43:368-71.
  36. Kwak HS, Chung HJ, Cho DH, Park MH, Ku ES, Park EJ, et al. Efficacy of the measurement of 25-hydroxyvitamin D2 and D3 levels by using PerkinElmer liquid chromatography-tandem mass spectrometry vitamin D kit compared with DiaSorin radioimmunoassay kit and Elecsys vitamin D total assay. *Ann Lab Med* 2015;35:263-5.
  37. Enko D, Fridrich L, Rezanka E, Stolba R, Ernst J, Wendler I, et al. 25-hydroxy-Vitamin D status: limitations in comparison and clinical interpretation of serum-levels across different assay methods. *Clin Lab* 2014;60:1541-50.
  38. Wahl DA, Cooper C, Ebeling PR, Eggersdorfer M, Hilger J, Hoffmann K, et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations. *Arch Osteoporos* 2012;7:155-72.
  39. Absoud M, Cummins C, Lim MJ, Wassmer E, Shaw N. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. *PLoS One* 2011;6(7):e22179.
  40. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpem SM, Melamed ML. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics* 2009;124:e362-70.
  41. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Choucair M, Salamoun M, Hajj Shahine C, Kizirian A, et al. Hypovitaminosis D in healthy school children. *Pediatrics* 2001;107:E53.
  42. Marwaha RK, Tandon N, Reddy DR, Aggarwal R, Singh R, Sawhney RC, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;82:477-82.
  43. Weng FL, Shults J, Leonard MB, Stallings VA, Zemel BS. Risk factors for low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in otherwise healthy children and adolescents. *Am J Clin Nutr* 2007;86:150-8.
  44. Moore C, Murphy MM, Keast DR, Holick MF. Vitamin D intake in the United States. *J Am Diet Assoc* 2004;104:980-3.
  45. Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002;9:87-98.
  46. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
  47. Yang X, Duan Q, Wang J, Zhang Z, Jiang G. Seasonal variation of newly notified pulmonary tuberculosis cases from 2004 to 2013 in Wuhan, China. *PLoS One* 2014; 10(9):e108369.
  48. Koh GC, Hawthorne G, Turner AM, Kunst H, Dediccoat M. Tuberculosis incidence correlates with sunshine: an ecological 28-year time series study. *PLoS One* 2013;8:e57752.
  49. Donaldson GC and Wedzicha JA. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;6:1101-10.
  50. Nah EH, Kim S, Cho HI. Vitamin D levels and prevalence of vitamin D deficiency associated with sex, age, region, and season in Koreans. *Lab Med Online* 2015;5:84-91.
  51. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin photosynthesis vitamin D3. *Lancet* 1982;1(8263):74-6.
  52. Rosecrans R and Dohnal JC. Seasonal vitamin D changes and the impact on health risk assessment. *Clin Biochem* 2014;47:670-2.
  53. Perrine CG, Sharma AJ, Jefferds ME, Serdula MK, Scanlon KS. Adherence to vitamin D recommendations among US infants. *Pediatrics* 2010; 125:627-32.